

## Rola radioterapii w leczeniu nowotworów wątroby

Izabela Kordzińska-Cisek<sup>1</sup> (ABDEF), Anna Brzozowska<sup>2</sup> (BEF), Paweł Cisek<sup>2</sup> (BDE),  
Jolanta Kijek<sup>3</sup> (E), Maria Mazurkiewicz<sup>2</sup> (ADE)

<sup>1</sup> Oddział Onkologii Klinicznej Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli w Lublinie

<sup>2</sup> Zakład Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>3</sup> Zakład Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

**WKŁAD AUTORÓW:** (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

Wątroba jest częstym miejscem występowania nowotworów zarówno pierwotnych jak i wtórnych. Podstawą leczenia miejscowego większości z tych nowotworów jest leczenie chirurgiczne. Do niechirurgicznych miejscowych metod leczenia nowotworów wątroby należą: RFA (radiofrequency ablation - ablacja prądem o częstotliwości radiowej), TARE (transarterial radioembolization – przetężnicza radioembolizacja), TACE (transarterial chemoembolization – przetężnicza chemoembolizacja), krioterapia, laseroterapia oraz radioterapia. Ze względu na budowę równoległą miąższ wątroby toleruje wysokie dawki promieniowania w małych objętościach. Pozwala to na wykorzystanie wielu metod radioterapii konformalnej. Najczęściej jest to radioterapia 3D-CRT oraz stereotaksja. Bardzo dobre wyniki leczenia uzyskuje się także przy zastosowaniu radioterapii protonowej lub jonów węgla. Rola brachyterapii w leczeniu nowotworów wątroby jest marginalna, jednak jej zastosowanie może być szczególnie korzystne w przypadku pojedynczych, dużych zmian w wątrobie.

**Słowa kluczowe:** nowotwory wątroby, HCC, przerzuty do wątroby, radioterapia, stereotaksja

**Adres do korespondencji:**

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli  
w Lublinie, Oddział Onkologii Klinicznej  
ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin  
Tel. 81 454-10-27

Liczba słów: 3473 Tabele: 0 Ryciny: 0 Piśmiennictwo: 53

Received: 10.03.2016

Accepted: 15.04.2016

Published: 28.06.2016

### WSTĘP

Wątroba jest częstym miejscem występowania nowotworów zarówno pierwotnych jak i wtórnych. Najczęstszym pierwotnym nowotworem wątroby jest rak wątrobowokomórkowy (HCC – Hepatocellular Carcinoma) stanowiący 28% nowotworów wątroby. Kolejnym jest rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (IHC – cholangiocarcinoma). Przerzuty do wątroby stanowią 45 % wszystkich nowotworów wątroby [1]. Najczęściej są to przerzuty: raka jelita grubego, raka piersi, czerniaka skóry lub gałki ocznej oraz nowotworów neuroendokrynych [2]. Rokowanie u chorych przerzutami do wątroby jest najczęściej niepomyślne. Mediana przeżycia wynosi około 6-12 miesięcy. Resekcja chirurgiczna lub przeszczep wątroby jest najskuteczniejszą metodą leczenia, jednak ok. 80-90% pacjentów nie kwalifikuje się do zabiegu operacyjnego ze względu na zaawansowanie nowotworu lub choroby współistniejące [3,4]. Do niechirurgicznych miejscowych metod leczenia nowotworów wątroby należą: ablacja o częstotliwości radiowej (RFA), radioembolizacja (TARE – transarterial radioembolization), chemoembolizacja (TACE – transarterial chemoembolization), krioterapia, laseroterapia oraz różne metody radioterapii. W poniższej pracy przedstawiono przegląd najważniejszych technik radioterapii, stosowanych w leczeniu zarówno zmian pierwotnych jak i wtórnych wątroby.

### DAWKI TOLERANCJI WĄTROBY

Dawka konieczna do sterylizacji komórek większości nowotworów waha się w granicach 50-70 Gy, podczas gdy po przekroczeniu dawki 30-35 Gy na całą wątrobę u 5-10% pacjentów dochodzi do jej uszkodzenia pod postacią RILD (Radiation Induced Liver Disease). RILD jest indukowaną przez radioterapię postacią podostrego uszkodzenia wątroby. Pojawia się po

4-8 tygodniach od zakończenia napromieniania, Może też wystąpić wcześniej, już po 2 tygodniach lub później, nawet po 7 miesiącach od zakończenia leczenia. Głównymi przyczynami powstania RILD są eskalacja dawki napromieniania, powtórne napromienianie lub skojarzenie radioterapii z chemioterapią hepatotoksyczną. Objawy RILD są niespecyficzne i najczęściej objawiają się uczuciem zmęczenia, bólem brzucha, powiększeniem wątroby, wodobrzuszem oraz wzrostem poziomu enzymów wątrobowych. Istnieje też postać nietypowa, charakteryzująca się jedynie żółtaczką i wzrostem markerów wątrobowych [5].

Pierwszym badaniem określającym dawkę tolerancji wątroby oraz ryzyko wystąpienia RILD było badanie Inglod i wsp [6]. W badaniu tym stwierdzono 44% ryzyko RILD po napromienianiu całej wątroby dawką 35 Gy. W badaniu RTOG 84-05 wykazano, że ryzyko uszkodzenia wątroby po podaniu 33 Gy wynosi 10%, a po podaniu 27-30 Gy – 0%. Dawka frakcyjna wynosiła 1,5 Gy. Nie oceniono ryzyka późnej marskości oraz niewydolności wątroby [7].

W badaniu Dawson i wsp. [8] oceniono zależność dawki od napromienianej objętości. Na podstawie oceny 203 pacjentów stwierdzono, że średnia dawka w całej wątrobie wynosząca poniżej 31 Gy ogranicza wystąpienie RILD. Ponadto ryzyko rozwoju RILD spada istotnie wraz ze zmniejszeniem objętości napromienianego narządu, pomimo zastosowania wyższej dawki całkowitej promieniowania [8,9].

Emami i wsp. [10] wykazali, że po napromienianiu całej wątroby dawką 30 Gy ryzyko RILD wynosiło 5%. W badaniu tym określono także TD5/5 (dawka tolerancji wątroby związana z 5% ryzykiem powikłań w ciągu 5 lat) dla 2/3 objętości wątroby oraz dla 1/3 wątroby, który wynosił odpowiednio 35 Gy oraz 50 Gy. Dawka powodująca 50% ryzyko wystąpienia powikłań w ciągu 5 lat wynosiła dla całej wątroby 40 Gy, a dla 2/3 oraz 1/3 odpowiednio 45 Gy i 55 Gy [10].

Mięszak wątroby ma budowę równoległą, w którym poszczególne jednostki mogą funkcjonować niezależnie od siebie. Pozwala to na eskalację dawki promieniowania powyżej średniej dawki tolerancji dla całej wątroby. Daje to możliwość podania nawet 80 Gy w małych objętościach mięszaku wątroby. Obecnie uważa się, że średnia dawka na zdrową objętość wątroby z wyłączeniem obszaru GTV (Gross Tumor Volume) nie powinna przekroczyć 30 Gy [11]. Wykazano też, że dawka 30 Gy nie po-

winna być przekroczona w 60% objętości wątroby [12].

W badaniu Liang i wsp. [13] badano objętości wątroby, napromieniane dawkami w zakresie 5-40 Gy. Wykazano, iż najbardziej precyzyjnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zespołu RILD jest objętość wątroby napromieniona dawką 20 Gy (V20). Ryzyko względne (RR – relative risk) w tym przypadku wyniosło 8.896,  $p = 0.003$  [13].

## TELERADIOTERAPIA

Teleradioterapia jest najstarszą metodą stosowaną w napromienianiu wątroby. Napromienianie całej wątroby z powodu licznych przerzutów ma charakter paliatywny. Podanie dawki całkowitej 21 Gy w 7 frakcjach wpływa na zmniejszenie dolegliwości bólowych, nudności wymiotów, a także gorączki, osłabienia i wodobrzusza związanego z zaawansowanymi przerzutami do wątroby [14].

W badaniu Robertsona i wsp. [15] grupę 26 chorych na pierwotnego raka wątroby napromieniano przy użyciu technik konformalnych w skojarzeniu z fluorodeoxyuridyną podawaną do tętnicy wątrobowej. Dawka frakcyjna wynosiła 1,5-1,65 Gy dziennie. Dawka całkowita w obszarze guza zależała od dawki w zdrowym mięszaku wątroby. Wynosiła 66 Gy w przypadku gdy w 33% zdrowego mięszaku wątroby nie przekroczono 50% zaplanowanej dawki na guz oraz 48 Gy gdy w 33-66% zdrowego mięszaku wątroby nie przekroczono 50% zaplanowanej dawki. U żadnego z pacjentów nie wystąpił RILD, a mediana przeżycia wynosiła 19 miesięcy.

Podobne wyniki leczenia uzyskano w badaniu II fazy, w którym napromieniano wątrobę średnią dawką 60,75 Gy, po 1,5 Gy dwa razy dziennie. Mediana czasu przeżycia wynosiła 15,8 miesiąca, a 3-letnie przeżycie 17%. Jedyńm predyktorem dłuższego czasu przeżycia była dawka powyżej 75 Gy podana na obszar GTV. Mediana czasu przeżycia u chorych, którzy otrzymali powyżej 75 Gy, wynosiła 23,9 miesiąca w porównaniu do pozostałych pacjentów, u których mediana przeżycia wynosiła 14,9 miesiąca [16].

W badaniu RTF-1 II fazy dokonano wielośrodkowej analizy 25 pacjentów chorych na HCC, ograniczonym do wątroby w klasie A i B według skali CH-P (Child – Pugh). Do badania włączono pacjentów z pojedynczymi guzami o średnicy poniżej 5 cm lub z dwoma guzami o średnicy do 3 cm. Dawka całkowita

wynosiła 66 Gy. Odpowiedź całkowitą uzyskano u 80% chorych, częściową u 12% chorych, a stabilizację choroby u 8%. W trakcie 29 miesięcznego okresu obserwacji kontrolę miejscową uzyskano u 78% pacjentów. Toksyczność 4 stopnia wystąpiła u 22% chorych w klasie Child – Pugh B, toksyczność 3 stopnia u 22% chorych w klasie Child – Pugh B i 19% w klasie Child – Pugh A [17].

Podobne wyniki przedstawiono po przeprowadzeniu wielośrodkowego badania południowokoreańskiego, obejmującego 398 chorych na zaawansowanego HCC. Radioterapię konformalną, w dawce 45 Gy zastosowano u 81,9% chorych. Byli to pacjenci z progresją choroby po innym leczeniu, głównie po chemoembolizacji. Roczny całkowity czas przeżycia OS (Overall Survival) wyniósł 45% przy jednoczesnym braku toksyczności powyżej 2 stopnia [18].

W badaniu Wanga i wsp. [19] dokonano oceny radioterapii konformalnej w skojarzeniu z TACE (transarterial chemoembolisation – przetętnicza chemoembolizacja). 110 pacjentów po 2 cyklach TACE napromieniano wg dwóch schematów. 55 pacjentów otrzymywało 48-64 Gy w 8 frakcjach po 6-8 Gy, przez 3-4 tygodnie. Kolejnych 55 chorych otrzymywało 60-70 Gy po 2Gy dziennie, przez okres 6-7 tygodni. 1-letnie i 3-letnie OS wynosiło odpowiednio 83,6% i 31,7% u napromienianych metodą hypofrakcjonowania 3D-CRT oraz 68,8% i 13,9% u napromienianych konwencjonalnie. Średnie oraz 3-letnie OS także było wyższe wśród chorych napromienianych metodą hypofrakcjonowania i wynosiło – 27,97 miesiąca vs 16,13 miesiąca. Nie stwierdzono w tej grupie chorych wyższej ostrej toksyczności [19].

## RADIOTERAPIA STEREOTAKTYCZNA

Zastosowanie stereotaksji w obszarze jamy brzusznej było możliwe dzięki rozwojowi technik umożliwiających precyzję planowania oraz kontrolę ułożenia pacjenta z minimalizacją ruchomości oddechowej napromienianych tkanek. Należą do nich: radioterapia sterowana obrazowaniem 4D-CRT, techniki kontroli ruchomości oddechowej, systemy kompresji jamy brzusznej oraz specjalne znaczniki podawane do wnętrza guza. Pozwala to na zmniejszenie obszaru PTV (Planning Target Volume), a tym samym maksymalną ochronę tkanek zdrowych [20]. Najczęściej stosowane dawki wynoszą 18–30 Gy w 1 frakcji lub 30–60 Gy w 3–5 frakcjach [21].

Pierwsze doniesienie o zastosowaniu stereotaksji w leczeniu nowotworów wątroby pochodzi z pilotażowego badania z 1995 r, którym objęto 9 chorych z nowotworami pierwotnymi wątroby (8 z HCC, 1 z IHC) oraz 14 pacjentów z przerzutami do wątroby. Pacjenci z guzami pierwotnymi napromieniani byli dawką całkowitą 16-66 Gy podawaną w 1-3 frakcjach, a z przerzutami dawką całkowitą 8-63 Gy w 1-4 frakcjach. U pacjentów ze zmianami pierwotnymi u 3 pacjentów uzyskano całkowitą lub częściową regresję, u 4 przypadkach stabilizację, zaś u 2 progresję. Wśród chorych z przerzutami u 3 stwierdzono całkowitą lub częściową regresję, u 6 stabilizację, zaś u 5 progresję choroby. Poza jednym zgonem we wczesnym etapie leczenia nie stwierdzono poważnych powikłań [22].

W badaniu I fazy Tse i wsp. [23] przeanalizowali wyniki leczenia 41 pacjentów z nieresekcyjnymi guzami pierwotnymi wątroby w skali Child-Pugh A, w tym 31 z HCC i 10 z IHC, napromienianych stereotaktycznie w 6 frakcjach. Średnia dawka całkowita wynosiła 36 Gy (24-54 Gy). Mediana przeżycia wyniosła u pacjentów z HCC 11,7 miesiąca, a z IHC 15 miesięcy, a roczna kontrola miejscowa (LC – Local Control) odpowiednio 51% i 65%. Nie stwierdzono powikłań 4 i 5 stopnia. Powikłania 3 stopnia wystąpiły u 12% chorych, a u 5% wystąpiła przejściowa żółtaczka mechaniczna. U 7 pacjentów stwierdzono pogorszenie funkcji wątroby ze stopnia A do B w skali Child-Pugh [23].

Podobne badanie przeprowadzili Bujold i wsp. [24] napromieniając 102 pacjentów z nieresekcyjnym HCC w skali Child -Pugh A, podając dawkę całkowitą od 24 do 52 Gy w 6 frakcjach. U 55% chorych stwierdzono ponadto zakrzepicę naczyń żylnych, a u 12% przerzuty odległe. Minimalna objętość zdrowego mięszu wątroby wynosiła 700 ml. 1-letnia LC wyniosła 87%, a średni OS 17 miesięcy. Powikłania w stopniu 3 lub wyższym wystąpiły u 30% chorych, w tym 7 pacjentów zmarło w ciągu kilku miesięcy po leczeniu.

Dobre wyniki leczenia uzyskano także w badaniu Cardenes i wsp [25], w którym schemat frakcjonowania uzależniono od wydolności wątroby w skali CH-P. Pacjenci w skali CH-P A otrzymywali 3 frakcje po 12-16 Gy, a pacjenci z CH-P B, 5 frakcji po 8 Gy. 1-letnia LC wyniosła 75%, a ryzyko wystąpienia toksyczności powyżej 3 stopnia było zależne wyłącznie od wydolności wątroby w skali CH-P.

W jednym z ostatnich badań z Japonii, obejmującym 221 pacjentów z HCC, których napromieniano dawką 35-40 Gy w 5 frakcjach, także uzyskano obiecujące wyniki leczenia. Mimo różnej średnicy napromianianych guzów wynoszącej od 1 do 5 cm, uzyskano 3-letnią LC i 3-letnie OS odpowiednio w 91% i 70% [26].

Brak jest obecnie randomizowanych prospektywnych badań porównujących SBRT z innymi metodami leczenia takimi jak TACE i leczenie chirurgiczne. W niewielkim badaniu obejmującym zaledwie 48 pacjentów porównano leczenie chirurgiczne z stereotaksją przy zastosowaniu aparatu Cyberknife. Nie stwierdzono różnic w zakresie 3-letniego OS (69.2% vs. 57.1%,  $p = 0.49$ ) [27].

Stereotaksja stanowi także wartościową alternatywę dla leczenia przerzutów do wątroby. Zastosowanie stereotaksji możliwe jest w leczeniu choroby ograniczonej do 5 przerzutów, o średnicy nie przekraczającej 6cm. Obecnie brak randomizowanych badań III fazy oceniających wartość stereotaksji w leczeniu przerzutów do wątroby. Opublikowane badania opierają się na niewielkich, heterogennych pod względem rodzaju ogniska pierwotnego, stosowanego leczenia systemowego, dawki promieniowania i sposobu jej frakcjonowania, grupach pacjentów. Na podstawie tych badań trudno ocenić i porównać wyniki leczenia. W większości doniesień napromieniano przerzuty raka piersi, raka jelita grubego oraz płuc. Najczęściej stosowano dawkę 30-60 Gy w 1-6 frakcjach. 1-roczną LC wyniosła 70-100%, a 2-letnia LC 60-90% [28].

Natomiast w badaniu I/II fazy Rusthovea i wsp. [29] przeanalizowano zależność LC i OS od wielkości guza. U 47 pacjentów napromieniano 63 przerzuty dawką 60 Gy w trzech frakcjach. 2-letnia LC wyniosła dla guzów o średnicy do 3 cm i powyżej 3 cm odpowiednio 100% i 77%. Różnica była istotna statystycznie. W badaniu Changa i wsp. [30] podanie dawki powyżej 48 Gy w 3 frakcjach, oraz brak aktywnej choroby poza wątrobą korelowały z 1-roczną LC >90%. Z kolei w badaniu II fazy Scorsetti i wsp.[31] wykazali, że po podaniu dawki >75Gy 1-roczną LC przekraczała 94%, bez względu na wielkość zmian.

Mimo wysokich dawek, toksyczność tego leczenia nie była duża. W stopniu 3 i wyższym nie przekraczała 10%, a ryzyko wystąpienia RILD wynosiło poniżej 1%. W poprzednio opisywanych badaniach Rusthovea i wsp. [30] oraz Scorsetti i wsp. [31] nie obserwowano RILD jeżeli dawki promieniowania, podane

w 3 frakcjach w przynajmniej 700 ml niezjącego miąższu wątroby nie przekraczały 15Gy.

## TERAPIA HADRONOWA

Rola terapii protonowej oraz terapii z wykorzystaniem jonów węgla w leczeniu pierwotnych i wtórnych nowotworów wątroby jest ciągle przedmiotem badań. Pierwsze doniesienie Chiba i wsp.[32], dotyczące zastosowania radioterapii protonowej pochodzi z Japonii. Obejmuje 162 chorych na HCC, w tym 25 z zakrzepicą żyły wrotnej, napromienianych przy zastosowaniu różnych schematów hypofrakcjonowanych (dawka frakcyjna 3,5-5 GyE), do dawki całkowitej od 50 GyE w 10 frakcjach lub do 84 GyE w 24 frakcjach. W blisko 32-miesięcznym okresie obserwacji 5-letnia LC wyniosła 86,9 %, a 5-letnie OS 23,5%. Ponad 50 % zgonów było spowodowane marskością wątroby, a nie progresją nowotworu. Wczesne powikłania były ograniczone do wzrostu poziomu enzymów wątrobowych. Toksyczność późna 3 stopnia lub wyższa, wystąpiła zaledwie u 3% pacjentów.

Podobne wyniki uzyskano w jednym z największych badań dotyczących protonoterapii, obejmującym 318 pacjentów, leczonych według różnych schematów frakcjonowania, zależnych od umiejscowienia guza. Dla nowotworów położonych do 2 cm od przewodu pokarmowego podawano 77.0 GyE w 35 frakcjach, dla zmian położonych 2 cm od żyły wrotnej – 72.6GyE w 22 frakcjach, a dla pozostałych – 66 GyE w 10 frakcjach. 5-letni OS wyniósł 44,6 %. Tylko u 5 pacjentów wystąpiła toksyczność 3 stopnia [33].

Liczba badań prospektywnych, oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo radioterapii protonowej jest ograniczona. Do badania prospektywnego II fazy przeprowadzonego przez Busha i wsp.[34] włączono 76 pacjentów, z których aż u 47% wydolność wątroby w klasie Childa Pugh'a oceniono na B, a u 24% na C. 54% chorych nie spełniało kryteriów Milan, a 16% miało powyżej 15 punktów w skali MELD (Model for End-Stage Liver Disease). Pacjentów napromieniano do dawki 63 GyE w 15 frakcjach po 4,2 Gy przez 3 tygodnie. Mimo złego rokowania u tych chorych średni czas wolny od progresji (PFS – Progression Free Survival) wyniósł 36 miesięcy. Leczenie to było dobrze tolerowane, nie obserwowano toksyczności w 3-5 stopniu.

Doniesienia z zastosowaniem jonów węgla w leczeniu zmian nowotworowych w wątrobie są bardzo rzadkie. W pierwszym prospektyw-

nym badaniu z zastosowaniem jonów węgla, 24 pacjentów z rozpoznaniem raka wtrobowokomórkowego napromieniano dawkami od 49.5 GyE do 79.5 GyE w 15 frakcjach. 5-letnia LC i 5-letnie OS wyniosły odpowiednio 81% i 25% przy braku toksyczności 3, 4 i 5 stopnia [35]. W badaniu I fazy obejmującym 6 pacjentów napromienianych dawką 40 GyE w 4 frakcjach uzyskano po średnim okresie obserwacji wynoszącym 11 miesięcy 100% kontrolę miejscową [36].

W metaanalizie porównującej 70 badań obserwacyjnych z ostatnich lat, porównano skuteczność radioterapii fotonowej konwencjonalnej (CRT – conventional radiotherapy), radioterapii stereotaktycznej (SBRT – stereotactic body radiation therapy) z radioterapią protonową oraz z użyciem jonów węgla (CPT – charged particle therapy). 1-, 3- i 5-letnie OS było istotnie wyższe po zastosowaniu CPT niż CRT. Względne ryzyko (RR – relative risk) wyniosło odpowiednio: 1,68, 95% CI 1,22 – 2,31;  $p < 0.001$ ; RR 3.46, 95% CI: 1.72 – 3.51,  $p < 0.001$ ; RR 25.9, 95% CI: 1.64 – 408.5,  $p = 0.02$ . PFS i LC było także istotnie wyższe dla CPT niż dla CRT (odpowiednio  $p = 0,013$  i  $p < 0.001$ ), podczas gdy skuteczność CPT i SBRT w zakresie OS, PFS i LC była porównywalna. Poza tym nasiloną toksyczność wczesną i późną była mniejsza po zastosowaniu CPT niż CRT i SBRT [37].

## BRACHYTERAPIA

Miejscowa brachyterapia przy użyciu źródła Irydu 192 jest rzadko stosowaną, metodą leczenia nowotworów wątroby. Wynika to z konieczności przeprowadzenia inwazyjnego zabiegu wprowadzenia aplikatorów do wnętrza guza. Wiąże się to z odpowiednimi wymaganiami sprzętowymi oraz posiadaniem wyspecjalizowanego personelu. Metoda ta jest, stosowana w leczeniu większych zmian, o średnicy przekraczającej 5 cm. Brachyterapia HDR przerzutów do wątroby wymaga przezskórno wprowadzenia aplikatora do przerzutu pod kontrolą CT lub MRI. Przez aplikator wsuwa się w sposób automatyczny pierwiastek Irydu promieniotwórczego. Dawki całkowite 15-25 Gy, podawane są najczęściej w jednej frakcji i zależnie są od tolerancji sąsiadujących narządów. Ze względu na konieczność wprowadzenia wielu aplikatorów poważnym ograniczeniem jest liczba zmian, a także ich położenie w stosunku do dużych naczyń.

Jedno z pierwszych doniesień dotyczących zastosowania brachyterapii obejmuje 37 chorych. U 35 rozpoznano przerzuty, a u dwóch raka pierwotnego wątroby. Spośród nich u 21 pacjentów zastosowano wyłącznie brachyterapię, a u 16 brachyterapię w skojarzeniu z termoablacją. Mediana dawki wyniosła 17 Gy. 6-miesięczna LC wśród pacjentów, u których zastosowano samodzielną brachyterapię wyniosła 73%, a leczonych w sposób skojarzony – 87% [38]. Wykazano także, iż LC zależała od dawki minimalnej w całej objętości guza (D100). Po podaniu dawki wyższej niż 20,4 Gy nie obserwowano nawrotów miejscowych w okresie 34 miesięcznej obserwacji [39].

W kolejnym badaniu prospektywnym stwierdzono że podanie dawki 15 Gy w izodozie obejmującej całą objętość guza wśród chorych z zachowaną funkcją wątroby (CLIP SCORE 0) uzyskano 94% 1-roczną LC i 65%. 3-letnią LC. W grupie ze znacznie upośledzoną funkcją wątroby (CLIP SCORE 2) 1-roczną oraz 3-letnią LC wyniosła odpowiednio 48% oraz 19% [40].

W retrospektywnej analizie 343 chorych, poddanych brachyterapii nowotworów wątroby, ryzyko poważnych powikłań nie przekroczyło 5%. W analizowanej grupie owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy wystąpiło u 1% chorych, także u 1 % wystąpiły powikłania infekcyjne. U 9 chorych wystąpiło krwawienie 2 stopnia po usunięciu aplikatora, a u 5 chorych powikłania 3 i 4 stopnia [41].

## RADIOEMBOLIZACJA

Radioembolizacja, nazywana inaczej selektywną wewnętrzną radioterapią (selective internal radiation therapy – SIRT), przezświetlną terapią radioizotopową (transarterial radionuclide therapy) lub przezświetlną radioembolizacją (transarterial radioembolization – TARE) jest kolejną innowacyjną metodą leczenia nowotworów wątroby [43, 44]. Definiowana jest jako infuzja mikronowej wielkości cząstek połączonych z radioizotopem w celu dostarczenia selektywnie wysokiej dawki promieniowania niszczącej komórki guza [44].

Dostępne obecnie radiofarmaceutyki stosowane w radioembolizacji to: mikrosfery żelatynowe i szklane, jodowane estry etylowe kwasów tłuszczowych oraz chitozan znakowany radioizotopami będącymi źródłem promieniowania beta (itr-90 (90Y), jod-131 (131I), ren-188 (188Re), fosfor-32 (32P), holm-166 (166Ho). Najczęściej stosowane są mikrosfery znakowa-

ne 90Y (SIR – Spheres, TheraSphere) oraz lipiodol znakowany  $^{131}\text{I}$  (Lipiodis) [42, 44, 45].

Podanie do łożyska naczyniowego guza niemigrujących poza wątrobę mikrosfer połączonych z radioizotopem będącym czystym emitorem promieniowania  $\beta^-$  o wysokiej energii ( $^{90}\text{Y}$  – 2,26 i 0,94 MeV) pozwala na dostarczenie do guza wysokiej dawki promieniowania (100 do 1000+ Gy) w krótkim czasie (półokres trwania 2,67 dnia) i o krótkim zasięgu (średni 2,5 mm, maksymalny 11 mm) [44, 46]. Zaabsorbowana przez komórki guza dawka promieniowania jest 3-20 razy większa w relacji do prawidłowego miąższu wątroby, co zmniejsza ryzyko wystąpienia RILD [47].

Głównymi objawami ubocznymi po zastosowaniu  $^{90}\text{Y}$  – mikrosfer są: zespół poradioembolizacyjny – PRS (20-55%), RILD (0-4%), dysfunkcja dróg żółciowych (< 10%), dysfunkcja przewodu pokarmowego (< 5%) oraz popromienne zapalenie płuc (< 1%) [43, 44].

Jednym z głównych przeciwwskazań do wykonania radioembolizacji jest przeciek wątroba – płuca większy niż 20%. Obecność anomalii naczyniowych z istotnym refluksem pomiędzy łożyskiem naczyniowym wątroby, a żołądkiem, trzustką lub jelitami wymaga wcześniejszego ich zamknięcia celem uniknięcia zapalenia popromiennego [3, 45].

Głównym wskazaniem do wykonania radioembolizacji jest nieresekcyjny rak wątrobowokomórkowy (HCC) bez przerzutów odległych [44]. Chociaż radioembolizacja nie jest zawarta w rekomendacjach terapeutycznych BCLC może być alternatywną metodą leczenia do TACE i zalecana jest u pacjentów w stadium pośrednim BCLC-B, w grupie A i B Child – Pugh, zwłaszcza niebędących kandydatami do TACE lub RFA, z progresją po TACE lub nawrotem po RFA [43, 48].

Badania porównujące chemoembolizację z radioembolizacją wykazały podobną skuteczność terapeutyczną (mediana OS 17,5 vs 17,2 miesiący,  $p=0,42$ ), ale lepszą tolerancję i dłuższy PFS w przypadku radioembolizacji (13,3 vs 8,4 miesiący,  $p=0,046$ ) [45, 49].

W stadium wczesnym BCLC-A radioembolizacja może być wykonana u pacjentów oczekujących na transplantację wątroby celem uzyskania regresji guza [43, 45]. Riaz i wsp. [50] wykazali bowiem, że w grupie 15 chorych oczekujących na przeszczep wątroby nie stwierdzono wzrostu stopnia zaawansowania z T2 do T3, natomiast u 8 z 10 chorych obserwowano obniżenie stopnia z T3 do T2. Retrospektywna analiza Lewandowskiego i wsp. [51], wykazała

ponadto, że radioembolizacja w większym stopniu aniżeli TACE obniża stopień zaawansowania miejscowego (58% vs 31%,  $p=0,0023$ ).

Badania SHARP i Asia-Pacific wykazały, że w zaawansowanym stadium BCLC-C okres przeżycia po radioembolizacji waha się od 6 do 10 miesięcy i jest podobny do grupy chorych leczonych sorafenibem (OS 6,5 – 10,7 miesięcy) [52]. Z kolei na podstawie wstępnych wyników randomizowanego badania SORAMIC wykazano, że zastosowanie radioembolizacji z sorafenibem jest podobnie tolerowane przez chorych jak sam sorafenib [43]. W trwającym obecnie badaniu SARAH leczenie sorafenibem skojarzone z radioembolizacją porównywane jest do terapii sorafenibem [53].

Radioembolizacja nowotworów wątroby jest metodą stosunkowo bezpieczna, i nie jest przeciwwskazana nawet u chorych z zakrzepicą żyły wrotnej (PVT). Jest także bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów z zakrzepicą gałęzi płatowych i segmentowych (OS 10-14 miesięcy). Gorsze rokowanie obserwowane jest jedynie u pacjentów z zakrzepicą całej żyły wrotnej (OS 3-6 miesięcy) [52].

Dotychczasowe doniesienia wskazują również na dobre efekty stosowania radioembolizacji u chorych z nieoperacyjnym rakiem dróg żółciowych (cholangiocarcinoma – ICC) i przerzutami do wątroby raka jelita grubego, raka piersi czy guzów neuroendokrynnych. Jest to terapia bezpieczna i skuteczna, o niskiej toksyczności 3 stopnia i medianą przeżycia wynoszącą 9,3 miesiący. U chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby radioembolizacja stosowana równolegle z chemioterapią, wykazała przewagę leczenia skojarzonego nad samodzielnie chemioterapią. Stwierdzono lepszą odpowiedź guza (44% vs 17,6%,  $p=0,01$ ), dłuższy czas do progresji (15,9 vs 9,7,  $p=0,001$ ), podobny czas przeżycia 1-rocznego, 2-, 3- i 5 letniego, który wynosił odpowiednio (75%, 39%, 17%, 3,5% vs 68%, 29%, 6,5% i 0% [47].

## PODSUMOWANIE

Ze względu na wzrastającą częstość zachorowań na raka wątrobowokomórkowego, a także na lepsze rokowanie pacjentów z chorobą oligometastatyczną istotnego znaczenia nabiera możliwość miejscowego leczenia zarówno pierwotnych jak i wtórnych nowotworów wątroby. W ciągu ostatnich lat, ze względu na nowe możliwości technologiczne zwiększa się częstość zastosowania różnych metod napromieniania.

Przedstawione badania mimo, iż wskazują na wysoką skuteczność zaawansowanych technik radioterapii, przy niskim ryzyku powikłań, są w większości badaniami opartymi na retrospektywnej ocenie stosunkowo małych grupy chorych. Brak jest ponadto dużych prospektywnych badań z randomizacją porównujących różne techniki radioterapii z leczeniem chirurgicznym chemo- czy radioembolizacją. Wciąż nieocenio-

na jest także rola radioterapii w skojarzeniu z innymi metodami leczenia miejscowego i leczeniem systemowym. Brak jest też jednoznacznych wskazań do zastosowania radioterapii nowotworów wątroby i wyboru technik napromieniania. Konieczne są dalsze badania nad różnymi technikami radioterapii, które pozwoliłyby na poprawę wyników leczenia nowotworów wątroby.

1. Kasper HU, Drebber U, Dries i wsp. Liver metastases: incidence and histogenesis. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 1149-1157
2. Kennedy AS. Radiation oncology approaches in liver malignancies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014; 34:e150-5
3. Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2947-2959
4. S. L. Wong, P. B. Mangu, M. A. Choti i wsp. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 3, pp. 493-508, 2010.
5. R. Benson, R. Madana, R. Kilambi i wsp. Radiation induced liver disease: A clinical update *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* vol 28, Issue 1, March 2016, Pages 7-11
6. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HSi wsp. Radiation Hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1965;93:200-208.
7. Russell AH, Clyde C, Wasserman TH i wsp. Accelerated hyperfractionated hepatic irradiation in the management of patients with liver metastases: Results of the RTOG dose escalating protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27:117-123.
8. L.A. Dawson, D. Normolle, J.M. Balter, i wsp. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53 (2002), pp. 810-821 Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1422
9. A. Tai, B. Erickson, X.A. Li Extrapolation of normal tissue complication probability for different fractionations in liver irradiation *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74 (2009), pp. 283-289
10. B. Emami, J. Lyman, A. Brown, i wsp. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 21 (1991), pp. 109-122
11. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, i wsp. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:94-100.
12. Kim TH, Kim DY, Park JW, i wsp. Dose-volumetric parameters predicting radiation-induced hepatic toxicity in unresectable hepatocellular carcinoma patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:225-31.
13. Liang SX, Huang XB, Zhu XD, i wsp. Dosimetric predictor identification for radiation-induced liver disease after hypofractionated conformal radiotherapy for primary liver carcinoma patients with Child-Pugh Grade A cirrhosis. *Radiother Oncol* 2011;98:265-9.
14. Borgelt BB, Gelber R, Brady LW, i wsp. The Palliation of Hepatic Metastases: Results of the Radiation Therapy Oncology Group Pilot Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7: 587-591.
15. Robertson JM, Lawrence TS, Dworzanin LM i wsp.. Treatment of primary hepatobiliary cancers with conformal radiation therapy and regional chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11:1286-1293
16. Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD i wsp. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23:8739-8747
17. Mornex F, Girard N, Beziat C i wsp. Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional conformal radiotherapy in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma non-eligible for curative therapies—mature results of the French Phase II RTF-1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:1152-1158.
18. Seong J, Lee JJ, Shim SJ i wsp. A multicenter retrospective cohort study of practice patterns and clinical outcome on radiotherapy for hepatocellular carcinoma in Korea. *Liver Int* 2009;29:147-152.
19. Wang C1, Li S, Sun A i wsp. The comparison of outcomes between hypofractionated and conventional 3D-CRT regimens used in combination with TACE as first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol.* 2015 Jul;36(7):4967-72.
20. Tanguturi SK, Wo JY, Zhu AX i wsp. Radiation Therapy for Liver Tumors: Ready for Inclusion in Guidelines? *The Oncologist* 2014;19:868-879
21. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. i wsp. The linear quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18:240-243.
22. Blomgren H, Lax I, Naslund I i wsp. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995;34:861-870
23. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G i wsp. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:657-664
24. Bujold A, Massey CA, Kim JJ i wsp. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:1631-1639.
25. Cárdenes HR, Price TR, Perkins SM i wsp. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma *Clin Transl Oncol.* 2010 Mar; 12(3):218-25.
26. Sanuki N, Takeda A, Oku Y, i wsp. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol* 2014; 53:399-404
27. Yuan Z, Tian L, Wang P i wsp. Comparative research on the efficacy of CyberKnife and surgical excision for stage I hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther* 2013; 6:1527-1532.
28. Comito T, Clerici E, Tozzi A i wsp. Liver metastases and SBRT: A new paradigm? *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015 Nov-Dec;20(6):464-71
29. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H i wsp. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1572-8

30. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, i wsp. Stereotactic bodyradiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled-analysis. *Cancer* 2011;117(17):4060–9.
31. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, i wsp. Is stereotactic bodyradiation therapy an attractive option for unresectable livermetastasis? A preliminary report from a phase 2 trial. *Int JRadiat Oncol Biol Phys* 2013;86(2):336–42.42
32. Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, i wsp. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res* 2005;11:3799-805
33. NakayamaH, Sugahara S,TokitaMet i wsp. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: The University of Tsukuba experience. *Cancer* 2009;115:5499–5506.
34. Bush DA, Kayali Z, Grove R i wsp. The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A phase 2 prospective trial. *Cancer* 2011; 117:3053–3059
35. Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, i wsp. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis *International Journal of Radiation OncologyBiologyPhysics*. 2004;59:1468–1476.
36. Habermehl D, Debus J, Ganten T i wsp. Hypofractionated carbon ion therapy delivered with scanned ion beams for patients with hepatocellular carcinoma - feasibility and clinical response. *Radiat Oncol* 2013;8:59.
37. Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM i wsp. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2015 Mar;114(3):289-95
38. Ricke J., Wust P., Stohlmann A., i wsp. CT-guided interstitial brachytherapy of liver malignancies alone or in combination with thermal ablation: Phase I–II results of a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1496-1505
39. Ricke J., Mohnike K., Pech M., i wsp. Local response and impact on survival after local ablation of liver metastases from colorectal carcinoma by computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 479-485
40. Mohnike K., Wieners G., Schwartz F. i wsp. Computed tomography-guided high-dose-rate brachytherapy in hepatocellular carcinoma: Safety, efficacy, and effect on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 172-179
41. Ricke J, Wust P. Computed tomography-guided brachytherapy for liver cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2011 Oct; 21(4):287-93
42. Salem R. , Lewandowski R.J., Gates V.L i wsp. Research reporting standarts for radioembolization of hepatic malignancies. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 265-278
43. Sacco R., Mismas V., Marceglia S. i wsp. Transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma: an update and perspectives. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (21): 6518-6525
44. Giammarile F., Bodei L., Chiesa C. i wsp. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38 (7): 1393-1406
45. Memon K, Lewandowski R.J., Kulik L. i wsp. Radioembolization for primary and metastatic liver cancer. *Semin. Radiat Oncol*.2011; 21(4): 294-30
46. Kennedy A.S., McNeillie P., Dezarn W.A. i wsp. Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin 90Y-mikrospheres for unresectable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1494-1500
47. Kennedy A.S., Nutting C., Coldwell D.i wsp. Pathologic response and microdosimetry of (90)Y mikrospheres in man: review for four explanted whole livers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1552-1563
48. Sangro B., Inarrairaegui M., Bilbao J.I. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 464-47
49. Salem R. , Lewandowski R.J., Kulik L i wsp. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*2011; 140 (2): 497-507
50. Riaz A., Lewandowski R.J., Kulik L.M. i wsp. Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 1121-1130
51. Lewandowski R.J.,Kulik L.M., Riaz A. i wsp. A comparative analysis of transarterial downstagingfor hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009; 29 :1920-1928
52. Mosconi C., Cappeli A., Pettinato C., i wsp. Radioembolization with yttrium-90 microspheres in hepatocellular carcinoma: role and perspectives. *World J Hepatol* 2015; 7 (5): 738-752
53. SorAfenib versus Radioembolization in Advanced Hepatocellular carcinoma (SARAH): <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01482442>. Dostęp 10.06.2016